

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

73

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges OGER

Né à Rezé (Loire-Inférieure), le 21 mars 1904

ÉTUDE

SUR LE

MÉCANISME D'ACTION

DE LA

CHIMIOTHÉRAPIE

Président : M. LOEPER, professeur

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges OGER

Né à Rezé (Loire-Inférieure), le 21 mars 1904

ÉTUDE

SUR LE

MÉCANISME D'ACTION

DE LA

CHIMIOTHÉRAPIE

Président : M. LOEPER, professeur

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN Pathologie médicale.
BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
BROCQ Pathologie chirurgicale.
BRULÉ Pathologie médicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CADENAT Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT . Physiologie.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT Pathologie médicale.
ÉCALLE Obstétrique.
FEY Urologie.
GASTINEL Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
GIROUD Histologie.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie
HUGUENIN Anatomie pathologique.
HUTINEL Pathologie médicale.
JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiâtrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
N.	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale

MM.	
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé....	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLÉ.....	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'honneur

Hommage de profonde reconnaissance pour le très grand honneur qu'il nous a fait en voulant bien accepter de présider notre thèse.

A NOS MAITRES DANS LES LABORATOIRES

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

ÉTUDE SUR LE MÉCANISME D'ACTION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Introduction

Il n'y a pas de chapitre de la médecine dont l'étude soit aussi instructive, aussi pleine de renseignements d'ordre général et de portée presque philosophique que celle de la chimiothérapie. Bien que ses racines remontent dans les époques empiriques de l'art médical, toute la science chimiothérapeutique, beaucoup plus encore que d'autres branches de la médecine, semble être surgie toute faite du cerveau humain. On ne peut presque pas parler d'évolution progressive dans ce domaine ; il y a eu une série de découvertes qui se sont succédées très rapidement, qui ont eu quelques précurseurs et qui ont eu de nombreux épigones. Tout ceci tient dans un intervalle de temps n'excédant pas vingt ans.

Nous reviendrons encore sur les particularités de l'évolution de la chimiothérapie, nous voudrions seulement, avant d'aborder notre sujet, définir exactement ce que nous entendons par ce terme.

Le mot chimiothérapie a été créé par Ehrlich pour désigner une nouvelle méthode thérapeutique inau-

gurée par lui (Chemotherapie). A la suite des succès éclatants qu'a eus cette méthode et à la suite du rôle prépondérant qu'ont eu les travaux d'Ehrlich dans son élaboration, le terme lui est resté. Il paraît cependant extrêmement critiquable.

Wright, dans un article général consacré à la méthode d'Ehrlich, distingue deux conceptions de la chimiothérapie : une conception générale et une conception au sens d'Ehrlich. « The name chemotherapy belongs, of course, by right, to every form of chemical treatment » (le nom chimiothérapie appartient en fait à toutes les formes de traitement chimique) dit-il. La chimiothérapie au sens d'Ehrlich a un sens beaucoup plus étroit : elle est une branche de la chimiothérapie générale. C'est — dit Wright — une chimiothérapie parasiticide spécifique, à prédominance monotrope, se faisant par des corps médicamenteux. Cette définition, conforme à l'esprit dans lequel Ehrlich avait conçu sa méthode, nous paraît actuellement très étroite.

Tiffeneau donne un sens très large : la chimiothérapie est la science « qui embrasse toutes les recherches systématiques ayant pour objet la découverte de nouveaux médicaments chimiques non seulement en vue de leur action curative dans les diverses maladies, infectieuses ou non, mais encore en vue de leurs effets sédatifs sur les symptômes qui accompagnent les maladies ». Il s'agit là d'une définition pour ainsi dire dynamique, puisqu'elle ne vise que la recherche de nouveaux médicaments et non pas leur

utilisation et qui est, d'autre part, trop générale.

Certes, le sens qu'a donné Ehrlich à la chimiothérapie est arbitraire, mais l'usage l'a consacré ; c'est celui-là que nous retiendrons, en en retranchant certains postulats théoriques qui ne se trouvent réalisés que dans certaines conditions très rares, tels le monotropisme et la spécificité.

La chimiothérapie se dirige *contre les agents pathogènes organisés* ; elle doit être distinguée d'une part de l'antisepsie, d'autre part de tous les procédés d'immunothérapie par vaccins et sérums. C'est, comme l'a dit Fourneau, « la science de l'antisepsie interne ».

*
* *
*

Bien que nous ayons l'intention de n'envisager qu'un point particulier de la chimiothérapie dans ce travail, celui de son mécanisme d'action, il nous paraît indispensable de résumer rapidement l'évolution et l'état actuel de cette science (I). Nous passerons ensuite en revue les relations qui existent entre la constitution chimique des corps et leur action thérapeutique (II). Nous verrons après les divers mécanismes qui ont été supposés à l'action de la substance chimique sur le microbe ou sur le parasite (III). Nous insisterons sur l'intervention de l'organisme de l'hôte dans cette action (IV). Nous tenterons enfin, en recherchant le rapport qu'il y a entre le mode d'action et les résultats thérapeutiques, de tirer quelques conclusions pratiques et de montrer la tendance de l'avenir (V).

Si les mécanismes d'action supposés sont très nombreux, c'est que les agents chimiothérapeutiques sont loin d'agir d'une façon univoque. En connaissant le mode d'action de chacun, nous pourrions peut-être mieux diriger cette action et nous comprendrions mieux certains accidents et certaines résistances de la part des agents pathogènes.

L'étude du mode d'action de ces médicaments ne présente donc pas seulement un intérêt théorique, mais influe également sur l'utilisation pratique.

CHAPITRE I

Évolution et état actuel de la chimiothérapie.

La chimiothérapie en tant que science ne date que de 1905. Tout ce qui a été fait jusque-là ne peut constituer que des observations purement empiriques. Il est à noter que la plupart des substances étudiées scientifiquement en vue de leur utilisation thérapeutique, ont déjà été employées empiriquement.

On sait que le *mercure* a été employé comme remède contre la syphilis dès l'apparition de cette maladie en Europe, à la fin du *xv^e* siècle.

On connaît toutes les controverses auxquelles a donné lieu l'utilisation de l'*antimoine* dans la thérapeutique, pendant le *xvii^e* siècle.

Le *quinquina* a été un vieux remède populaire en Amérique du Sud, contre le paludisme. Ce sont les Jésuites qui ont contribué à en faire répandre l'usage en Europe, aussi la poudre de quinquina a été longtemps connue sous le nom de poudre des Jésuites. L'isolement de la *quinine* par Pelletier et Caventou, en 1820, puis la découverte de l'hématozoaire par Lave-

ran, en 1880, ont permis une étude assez précoce de cette médication, mais ces études n'ont eu aucun retentissement général.

L'*arsenic* a été utilisé comme antithermique par Fowler, puis par Boudin, mais ses combinaisons organiques n'ont été découvertes que par l'étude de Cadet (1760) complétée par Bunsen sur le cacodyle. Les cacodylates ont été préconisés par A. Gautier contre la syphilis. Puis, Laveran et Mesnil, il y a une trentaine d'années constatent l'activité de l'*arsenic* dans les trypanosomiasés.

La découverte des différentes espèces de trypanosomes a d'ailleurs joué un très grand rôle dans l'origine de la chimiothérapie. Le fait qu'il y a des espèces se prêtant à des recherches de laboratoire a permis une étude très approfondie des phénomènes : la plupart des recherches se font sur le trypanosome du Nagana, non pathogène pour l'homme.

C'est en 1905 que plusieurs auteurs étudient un nouveau corps, l'*atoxyl* dans les spirilloses : fièvre récurrente, pian, spirilliose des poules, etc. C'est Salmon qui l'a préconisé contre la syphilis humaine. Entre 1905 et 1909, d'autres travaux paraissent également sur la question et plusieurs auteurs constatent l'efficacité de l'*arsenic* dans le traitement de la syphilis.

C'est également de l'étude de l'*atoxyl* qu'est parti Ehrlich pour aboutir à la création de nouveaux corps actifs, dérivés de l'*arsenic trivalent* : arsenobenzol, novarsenobenzol, etc. Beaucoup plus récemment,

Fourneau et des auteurs américains ont repris l'étude des arénicaux *pentavalents* abandonnés par Ehrlich et ont créé de nouveaux corps ayant une forte activité trypanocide et spirillicide.

En même temps que le pouvoir chimiothérapique de l'arsenic, d'autres corps ont été essayés appartenant à la catégorie des matières colorantes : dérivés de la *benzidine*, de la diamino-diphényl-urée, du triphényl-méthane, de l'acridine, etc.

*
* *

Une fois l'impulsion donnée par les travaux d'Ehrlich et de ses élèves, par ceux de Nicolle et Mesnil en France, les travaux se sont succédés et ont enrichi l'arsenal thérapeutique d'un grand nombre de corps nouveaux et efficaces. C'est ainsi que les trypanosomiasés furent très efficacement combattues par des matières colorantes : trypano-rouge (trypanrot d'Ehrlich), trypano-bleu, l'afridol violet, etc. ; par des uréides : 205 Bayer ou 309 Fourneau ; par des composés arsénicaux : atoxyl, stovarsol, tryparsamide, etc. ; des composés stibiés : tartre stibié, stibényl.

Les spirilloses bénéficièrent dans la même mesure de la chimiothérapie. Il est inutile de rappeler aujourd'hui le progrès considérable que constituèrent les arsénicaux dans le traitement de la syphilis. Nous n'énumérons pas tous les produits qui sont actuellement utilisés. Ils appartiennent pour la plupart à la catégorie des arsénicaux trivalents (arséno-

benzènes). Bien que les travaux de Fourneau aient donné un regain d'actualité aux pentavalents, ils n'ont pu remplacer les précédents dans le traitement de la syphilis primaire et secondaire.

Il ne faut pas oublier le mercure qui, bien qu'il fût utilisé depuis très longtemps dans le traitement de la syphilis, reste encore un médicament actif et appartient au cadre de la chimiothérapie.

Depuis les travaux de Santon et Robert, puis de Sazerac et Levaditi, on connaît l'action tréponémicide du bismuth. Nous reviendrons encore plus loin sur l'usage de ce métal dont l'étude permet d'éclairer le mécanisme d'action de certains agents chimiothérapiques.

En ce qui concerne le paludisme, en dehors de la quinine et de ses dérivés, on sait que l'arsenic peut également être utilisé dans son traitement.

Les amibiases ont également trouvé un agent chimiothérapique actif dans l'émétine, alcaloïde de l'ipéca.

*
* *

Voilà très rapidement résumé l'état actuel de la chimiothérapie anti-parasitaire. On y constate le fait déjà maintes fois remarqué que seules, les maladies dues à des agents pathogènes supposés du règne animal, peuvent être combattues efficacement par la chimiothérapie. On a même fait la supposition, que nous croyons un peu hasardeuse, que les maladies justiciables de la chimiothérapie s'opposent à celles qui

peuvent être combattues par des moyens biologiques : vaccins et sérums.

On a supposé plus justement (Hugounenq et Florence) que l'inefficacité de la chimiothérapie contre les microbes de nature supposée végétale tient à la différence qu'il y a entre la cellule animale nue et la cellule végétale entourée d'une véritable membrane qui la protège.

Quelle qu'en soit la raison, il est certain que nous ne pouvons actuellement parler de *chimiothérapie antibactérienne* dans le même sens que de la chimiothérapie antiparasitaire.

On ne peut cependant pas passer sous silence les tentatives faites dans ce sens, surtout en Allemagne Morgenroth et ses collaborateurs, en partant du noyau fondamental de la quinine, la *cupréine*, ont abouti à la synthèse de trois corps nouveaux : l'optoquine, l'eucupine et la vucine. Ces trois substances sont chacune spécifique d'une autre espèce microbienne : l'optoquine est efficace contre le pneumocoque, l'eucupine détruit le bacille diphtérique et la vucine agit sur le staphylocoque.

Les dérivés de l'*acridine* semblent avoir à leur actif également quelques succès et ils seraient spécifiques contre les infections à gonocoques, à méningocoques et contre les infections à brucella.

Toutes ces substances et d'autres encore, en particulier des matières colorantes, ont trouvé des défenseurs ardents, surtout en Amérique et en Allemagne. L'antisepsie profonde semble jouir actuellement d'un

regain d'actualité. On se détourne de plus en plus, à tort, semble-t-il, des méthodes immunisantes pour chercher la voie de l'avenir dans la chimiothérapie. D'après Fourneau, même l'antisepsie proprement dite doit procéder par la voie interne : « Sans paradoxe, le meilleur antiseptique externe devrait atteindre l'extérieur par l'intérieur ».

*
* * *

D'après cette brève revue, il nous semble difficile de faire le bilan actuel de la chimiothérapie. Nous possédons, certes, des agents thérapeutiques extrêmement puissants contre les maladies parasitaires, c'est dans ce domaine-là que la médecine a fait les plus belles conquêtes pendant le premier quart du xx^e siècle. La puissance de nos moyens contre les parasites animaux contraste avec la difficulté de combattre les bactéries. Les procédés d'immunisation préventive et curative ont réussi contre certaines maladies, mais ont complètement échoué contre d'autres. Les tentatives chimiothérapiques n'ont montré dans la plupart des cas que des résultats très discutables.

Nous n'avons pas l'intention d'examiner ici toutes les inconnues du problème si complexe. Nous allons étudier dans les pages suivantes un côté du problème, celui du mode d'action des agents chimiothérapeutiques. Nous pensons cependant que ce côté en apparence purement théorique peut avoir des consé-

quences quant à la compréhension même de la méthode et quant à l'interprétation de ses succès et de ses insuccès.

Il n'y a pas de limite exactement tranchée entre chimiothérapie et immunité. Nous espérons pouvoir montrer dans ce qui suit, au risque de porter atteinte à l'unité de la chimiothérapie, que les diverses substances mises en œuvre agissent par des moyens variés et qu'il existe tous les intermédiaires entre la chimiothérapie pure au sens d'Ehrlich et l'immunisation au sens de Pasteur.

CHAPITRE II

Action thérapeutique et constitution chimique.

Lorsque, en 1909, Ehrlich édifia toute la chimiothérapie, celle-ci sembla sortir du cerveau de son fondateur claire, toute expliquée et ne laissant derrière elle aucune inconnue. Ehrlich prétendit même que l'avenir ne peut fournir des résultats plus satisfaisants que ceux qu'a donné le 606.

Cette fondation de la chimiothérapie ressembla, par plus d'un côté, à celle d'une nouvelle religion : elle sembla basée sur toute une mystique enveloppée dans des termes qui font un peu sourire aujourd'hui.

Pour Ehrlich il n'y avait aucun doute que l'agent thérapeutique agit en se fixant sur le microbe et en le détruisant directement. Le tout est de trouver des substances qui se fixent électivement sur le parasite en respectant les cellules de l'organisme : autrement dit, la parasitotropie doit primer sur l'organotropie. L'agent chimiothérapique idéal est 100 % parasitotrope. C'est encore cette idée qui donna naissance au coefficient thérapeutique d'Ehrlich :

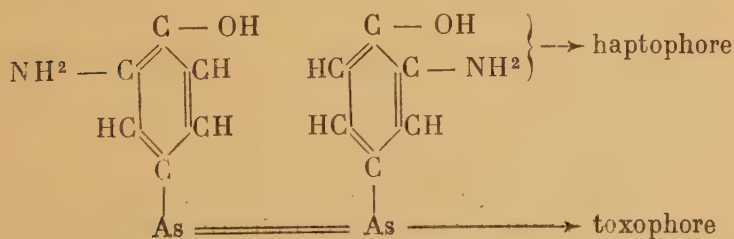
$\frac{C}{T}$ doit être aussi bas que possible (C repré-

sentant la dose curative, T la dose tolérée).

L'agent thérapeutique doit donc se fixer directement sur le parasite et former avec lui une combinaison chimique entraînant sa destruction. Cette fixation était l'idée directrice d'Ehrlich qui transforma le vieil adage médical et déclara : *Corpora non agunt nisi fixata*.

Dès ses premières études sur l'atoxyl, Ehrlich a pu constater que cette fixation est un phénomène beaucoup plus complexe qu'il ne sembla tout d'abord. Il n'y a pas que la toxicité respective du produit contre l'hôte et contre le parasite qui intervient dans l'action d'un produit. C'est à ce moment-là qu'il émit sa théorie si imagée, mais si peu solidement établie sur la double fonction de la molécule médicamenteuse. Cette théorie n'est au fond qu'une métaphore. L'agent thérapeutique y est comparé à une flèche empoisonnée qui tue le parasite par la pointe de la flèche d'une part et par le poison que cette dernière inocule d'autre part. La pointe de la flèche représente le groupe *haptophore* et le poison le groupement *toxophore*. Puisque l'agent thérapeutique se combine au parasite, ce dernier doit présenter des groupements chimio-récepteurs.

En appliquant cette théorie au salvarsan :



Cette conception, empruntée à la chimie des matières colorantes, semble être vraie pour certaines substances, précisément celles qui sont des colorants cellulaires.

Sans vouloir faire ici de la chimie industrielle, rappelons brièvement comment le chimiste conçoit actuellement la coloration des substances organiques par les matières colorantes. La coloration d'un corps est due essentiellement à l'absorption des radiations dans le spectre visible. Cette absorption elle-même est nettement fonction de la structure moléculaire. Il existe certains groupements chimiques, appelés *chromophores* qui agissent en déplaçant la bande d'absorption vers le spectre visible; ce sont généralement des groupements polyvalents, non saturés :

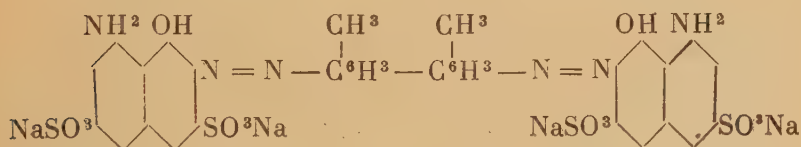


L'action du chromophore semble être augmentée lorsqu'il fait partie d'une molécule riche en atomes de carbone. Noter que l'hydrogénation fait disparaître la coloration, en produisant des *leucodérivés*. Mais les groupements chromatophores ne peuvent se fixer sur la matière organique que grâce à l'intermédiaire d'autres groupements qui sont appelés des *auxochromes*. Tel est tout au moins le cas pour la majorité des colorants. Nous verrons plus loin que certains d'entre eux suffisent à eux seuls pour se fixer (acridine). Le rôle des groupements auxochromes est de permettre la combinaison de la matière colorante avec

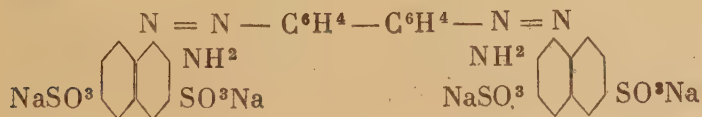
la matière à colorer. Cette combinaison semble être dans la plupart des cas une salification (Moureu). Les principaux groupements auxochromes sont : OH ; SO³H ; CO²H (auxochromes acides) et NH² ; NHR ; NR² (auxochromes basiques). L'activité du groupement auxochrome dépend de son caractère acide ou basique plus ou moins prononcé.

Il existe des colorants dans lesquels on retrouve les deux groupements chromophore et auxochrome dans la même molécule, d'autres ne contiennent que le groupement chromophore. Ces derniers nécessitent pour leur mise en œuvre l'emploi préalable de *mor-*
dants.

Transposons maintenant ces notions dans le langage de la chimiothérapie et nous retrouvons le groupement chromophore sous le nom de fonction toxophore, le groupement auxochrome sous le nom de fonction haptophore. En prenant comme exemple le trypano-bleu étudié par Nicolle et Mesnil, nous verrons la formule suivante :



De même pour le trypano-rouge préparé par Ehrlich :



Il y a dans ces colorants un groupement chromo ou toxophore, $— N = N —$, et des groupements auxochromes ou haptophores : SO^3H , NH^2 et OH .

Il semble donc y avoir une analogie frappante entre le mode d'action des matières colorantes et celui de certains agents chimiothérapiques. Si l'on ajoute qu'au fond la coloration n'est qu'un *accident* au cours de la fixation d'un corps sur l'autre, on peut supposer avec Moureu l'existence d'une « teinture incolore », notion qui pourrait être étendue à tous les agents chimiothérapiques.

Certes, une telle conception pourrait être extrêmement séduisante et l'on comprend qu'Ehrlich l'a adoptée sans beaucoup d'hésitation. Il y a à cela cependant des objections sur lesquelles nous reviendrons plus tard.

* * *

La plupart des agents chimiothérapiques se caractérisent par le fait qu'ils renferment un élément ou un groupement chimique qui peut être considéré comme toxique pour l'agent pathogène qu'on veut combattre. C'est ainsi que l'arsenic, le mercure, le bismuth, l'antimoine (et bien d'autres corps encore vanadium, tellure, platine, or) sont toxiques pour les parasites animaux. Parmi les radicaux organiques, il en est ainsi de la benzidine, l'anthracène (élément actif de la germanine), le triphényl-méthane, etc. Les différents dérivés de la cupréine et de l'acridine semblent être toxiques pour les bactéries.

Or, il semble bien qu'au point de vue chimiothérapique, comme d'une façon générale au point de vue biologique, c'est l'*ion* qui est actif non pas la molécule ni l'atome. On sait que l'arsenic, le mercure ou l'antimoine sous la forme de corps simple sont dénués de toute action sur la cellule vivante. L'arsenic devient actif sous forme de AsH^3 ou sous forme de As^2O^3 , hydrogène arsénié ou anhydride arsénieux, susceptibles d'être ionisés. Nous relate-rons plus loin les travaux d'Ehrlich concernant l'action parasiticide des arsénicaux trivalents et pentavalents qui nous montreront encore l'importance de la constitution chimique dans l'activité d'un médicament.

Si l'on administrait les ions actifs seuls, on aboutirait, en même temps qu'à la destruction des parasites, à l'intoxication de l'organisme infecté. La composition chimique d'un médicament intervient donc, en quelque sorte, pour diriger la parasitotropie d'un médicament. Pour ce qui concerne le mécanisme de cette action, nous ne savons rien actuellement. En reprenant la théorie d'Ehrlich, on peut supposer que le groupement haptophore sert à dévier l'action de l'élément toxique de l'organisme vers le parasite.

D'un autre côté, en se basant sur des travaux de Levaditi et de ses collaborateurs, on peut se demander si les agents chimiothérapiques n'agissent pas à la manière des diastases lytiques. On sait que les diastases, selon la conception actuelle (Bertrand ;

Hugouennq et Loiseleur, etc.), agissent d'une part grâce à un ion métallique, d'autre part grâce à la présence de molécules complexes colloïdales dans leur constitution. Il en semble être ainsi pour le bismuth et peut-être aussi pour l'arsenic qui formerait dans le foie une combinaison active. D'autre part, on sait que la quinine est plus active *in vitro* en présence de molécules protidiques.

Si la théorie d'Ehrlich en ce qui concerne le rapport de la constitution chimique et l'action médicalementeuse est par trop hypothétique, il faut cependant admettre dans l'action proprement chimique de ces médicaments une dualité correspondant à deux groupements chimiques distincts.

CHAPITRE III

Action de la chimiothérapie sur l'agent pathogène.

Comme nous l'avons déjà dit, il y a deux façons de concevoir le mécanisme d'action de la chimiothérapie : influence *directe* sur l'agent pathogène d'une part, influence *indirecte* par l'intermédiaire de l'organisme infecté d'autre part. Dans ce chapitre nous envisageons la première série de cas, ceux qui ont trait à l'action directe sur le microbe.

Nous partons du postulat fondamental queles agents chimiothérapiques agissent *en vertu de leur constitution chimique*, même si leur action ne consiste pas en une combinaison moléculaire pure et simple.

*
* * *

D'après Tiffeneau, l'influence directe sur le parasite pathogène peut se faire de plusieurs manières que nous résumerons de la façon suivante :

- a) destruction ;
- b) altération morphologique irréversible ;

- c) modification entravant tout développement ultérieur et
- d) sensibilisation aux processus de défense de l'organisme.

Nous allons étudier successivement chacun de ces mécanismes, tout au moins théoriquement, car il n'existe pas suffisamment d'observations pour pouvoir citer des exemples de chaque cas.

Pour étudier l'action *destructive* d'une substance sur un parasite donné on ne peut avoir recours qu'à l'observation *in vitro*. Nous n'insistons pas ici sur les différences fondamentales qui existent entre les conditions *in vitro* et *in vivo*, sachons seulement qu'il n'y a aucun rapport entre les effets des substances dans ces deux cas. Des corps puissamment microbicides *in vitro* se révèlent complètement inactifs lorsqu'ils sont injectés dans la circulation et les substances les plus efficaces dans l'organisme n'ont aucune action sur les microbes *in vitro*.

Les cas les plus frappants de destruction sont ceux qui concernent l'action du 205 Bayer ou de certains dérivés d'antimoine dans les trypanosomiasés. Ces produits injectés par voie intraveineuse font disparaître les trypanosomes d'une façon instantanée. Ces cas justifient le rêve d'Ehrlich d'une « *therapia sterilisans magna* ». Est-il cependant sûr que l'organisme dans lequel une seule dose d'antimoine a provoqué la destruction de tous les trypanosomes du sang, soit désormais stérilisé ? Rien n'est moins sûr.

Nous verrons plus loin qu'il existe dans l'organisme des Mammifères des territoires qui peuvent être exclus pendant un temps plus ou moins long de la circulation et où l'agent pathogène peut rester indemne de l'attaque des médicaments. Wright insiste sur ces territoires qu'il appelle des « nids ectophylactiques » et a cherché la façon dont on peut poursuivre les microbes dans ces repaires. Il appelle ces procédés de poursuite de la « cataphorèse ».

En dehors du cas de ces nids ectophylactiques sur lesquels nous reviendrons encore, il faut savoir que les diverses formes que revêt le parasite pendant son cycle évolutif sont diversement sensibles à l'action des agents chimiothérapiques. Ainsi, on sait que la quinine agit seulement sur les plasmodies et pas du tout sur les gamètes de l'hématozoaire. Lorsque nous connaissons le cycle évolutif du tréponème de la syphilis nous pourrions peut-être nous expliquer certains cas de résistance du virus syphilitique au traitement.

D'un point de vue pratique, il faut savoir également que la lyse massive des microbes n'est pas toujours à souhaiter au cours du traitement d'une maladie infectieuse. Ainsi, lorsqu'on tenta d'employer les dérivés de l'huile de Chaulmoogra dans le traitement de la tuberculose, on provoqua des désastres qui semblèrent être dus à une lyse du microbe mettant en liberté une grande quantité d'endotoxine.

En ce qui concerne l'action des médicaments provoquant des altérations morphologiques ou entra-

vant la multiplication, elle semble être une réduction quantitative de la destruction. Si la destruction elle-même n'est pas un processus de stérilisation, on comprend que ces deux dernières actions soient loin d'être très efficaces au point de vue thérapeutique.

Lorsqu'on ne peut pas invoquer une action destructive ou une modification morphologique visible, on peut parler d'une *sensibilisation* du microbe aux agents défensifs de l'organisme. Certains auteurs, comme Hilgermann supposent même un processus qu'on pourrait qualifier d' « autosensibilisation ». Selon Hilgermann, qui n'a en vue que la chimiothérapie anti-bactérienne, il suffit d'administrer une petite dose de substance chimique suffisante pour provoquer la lyse de quelques microbes. Cette bactériolyse va mettre en liberté des corps qui agiront comme antigènes et qui mettront en œuvre les processus naturels de défense de l'organisme. C'est de cette façon que s'expliquerait la spécificité de la chimiothérapie. Nous ne critiquons pas ici cette supposition, tout à fait gratuite d'ailleurs, comme le reconnaît l'auteur lui-même. Nous aurons encore l'occasion d'en parler à propos de l'intervention de l'organisme dans le mécanisme d'action de la chimiothérapie.

Un processus de sensibilisation pourrait bien intervenir dans la chimiothérapie de certains microbes, comme le bacille tuberculeux. On sait combien les processus organiques de défense sont défectueux contre ce microbe, entouré d'une véritable coque de matières grasses, le protégeant à la manière d'une cuirasse. Il

est certain qu'un agent chimique qui pourrait dissoudre cette coque rendrait le bacille tuberculeux singulièrement vulnérable. Mais il s'agit là encore d'une pure hypothèse, puisque nous ne possédons aucun agent chimiothérapique vraiment actif contre la tuberculose.

*
* *

Dans l'explication de l'activité des agents chimiothérapiques, on attribue de plus en plus d'importance à l'organisme lui-même. Nous arriverons dans un instant à en parler. Il ne faut cependant pas oublier que le microbe pathogène que la chimiothérapie se propose de combattre est également de la matière vivante, donc capable de réagir et tendant à se soustraire à l'action nocive du médicament. Nous avons déjà vu la « fuite » du microbe dans des repaires où le médicament ne peut l'atteindre par la voie circulatoire (rate, conduits excréteurs, système nerveux, etc.). Il semble également, d'après Levaditi, que le tréponème peut, en quelque sorte, *s'immuniser* contre le bismuth et peut-être contre l'arsenic aussi. C'est tout au moins l'avis de Milian qui, pour cette raison, condamne l'emploi des petites doses qui agiraient en habituant le tréponème au médicament et seraient ainsi un facteur de résistance au traitement.

En somme, l'action des agents chimiothérapiques, même en ne considérant que leur action directe sur le microbe, semblent se comporter d'une façon très complexe. Cette action ne paraît pas être identique

à celle que l'on constate *in vitro*. Il est d'ailleurs impossible de réaliser dans le sang des concentrations atteignant celles qu'on met en œuvre dans les démonstrations en dehors de l'organisme. On doit donc supposer que l'organisme infecté intervient activement pour aider l'action de la substance parasiticide.

CHAPITRE IV

Intervention de l'organisme infecté.

Avant d'envisager les différentes manières dont l'organisme peut intervenir d'une façon active dans le renforcement d'action de la chimiothérapie, résumons rapidement quelques cas dans lesquels on peut supposer l'existence d'un mécanisme non chimique. Jusqu'ici, nous avons insisté sur ce que les corps mis en œuvre par la chimiothérapie agissaient grâce à leur constitution chimique particulière, *même si le mécanisme intime de leur action n'est pas la combinaison chimique*. Dans les pages suivantes nous envisagerons un mode d'action qu'on peut qualifier de biologique, mais avant cela nous dirons un mot des mécanismes *physiques*.

Il semble actuellement établi que les dérivés de l'*acridine* jouissent d'une activité chimiothérapeutique grâce à leur propriété *photosensibilisante*. Ce sont, en effet, des corps fluorescents et comme tels, ils acquièrent une activité considérable sous l'influence des radiations visibles. Leur action microbicide semble constituer une sensibilisation des microorganismes pour l'action nocive de la lumière. On peut évidem-

ment renverser le problème et dire que la lumière agit en activant la réaction chimique que constitue la fixation du colorant sur le parasite et cette réaction serait alors de nature photochimique. Nous ne voulons nullement approfondir le problème, nous avons voulu seulement insister sur l'influence de la lumière sur l'action de cette catégorie de corps chimiothérapeutiques.

D'autres faits d'ordre physique ont été signalés dans ce domaine par G. Lakhovsky qui arrive à stériliser l'eau à l'aide d'un « circuit oscillant à très haute fréquence » consistant simplement en une spirale d'argent plongée dans l'eau à stériliser. Nous nous bornons à signaler ce fait qui certainement demande encore à être vérifié et dont l'explication paraît des plus obscures.

Fontès, de Rio de Janeiro, signale un fait curieux qu'il convient de rapprocher à ce que nous venons de dire. Cet auteur a constaté que dans des tubes bouchés au papier d'étain les cultures de bacille de Koch se développent mal. Le papier d'étain exerce donc à distance une sorte d'action « catalytique » sur la destruction microbienne ou empêchante sur le développement.

Ces faits sont, bien entendu, trop isolés pour pouvoir en tenir compte dans l'explication de la chimiothérapie, nous notons cependant qu'une action physique est possible.

* * *

Nous en arrivons aux actions purement biologiques : celles qui concernent l'intervention de l'organisme dans le mécanisme d'action de la chimiothérapie. D'après Tiffeneau, les produits chimiothérapiques agiraient de deux façons :

- a) stimulation de la production des anticorps ;
- b) imprégnation des tissus, rendant ceux-ci impropres à la vie et au développement des parasites.

En compulsant les travaux français et étrangers sur la question (Levaditi, Wright, Kritschewski, Seiffert, Hilgermann, etc.) il nous semble qu'on peut encore supposer d'autres mécanismes. Voici les principaux faits qui ont été avancés :

Wright, à la suite des travaux de Fry, de Madsen et Morch sur l'action de l'or dans la tuberculose expérimentale, suppose que ce métal agit en se fixant sur le système réticulo-endothélial d'où il expulse ainsi les microbes. Ceux-ci, mis en circulation sont plus facilement attaquables par les moyens de défense naturels. Nous avons déjà vu que Wright attribuait une grande importance aux « nids ectophylactiques » aussi bien dans la défense contre l'infection que dans la défense du microbe contre les anticorps. Nous verrons encore les moyens pratiques que cet auteur préconise pour atteindre les agents pathogènes dans leurs repaires les plus cachés.

Dans une importante série de travaux poursuivis depuis huit ans, Kritschewski et ses collaborateurs insistent sur le rôle important du *système réticulo-endothélial* dans le mécanisme d'action de la chimiothérapie. Cet auteur a montré, en 1926, que l'action du salvarsan dans la fièvre récurrente subissait une diminution notable du fait de la splénectomie. Ultérieurement, il a démontré le même fait pour le trypano-rouge, l'atoxyl, le novarsénobenzène, l'émétique et même pour la germanine. Cette dernière devient même dans 40 % des cas complètement inactive en l'absence de la rate.

Le système réticulo-endothélial ne se compose pas seulement de la rate, aussi, comme le relate Seiffert, le blocage du système par l'encre de Chine annule ou diminue complètement l'activité de certaines substances chimiothérapiques.

Où trouver l'explication de ces phénomènes ? Kritschewski avait recherché si l'agent médicamenteux provoquait une exaltation des fonctions immunitaires du système réticulo-endothélial et il est arrivé à la conclusion qu'il n'en était rien. La fonction chimio-activante et les fonctions immunitaires du système d'Aschoff semblent être complètement indépendantes.

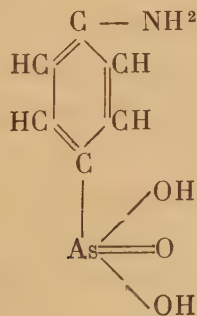
On a pu supposer que l'exclusion du système réticulo-endothélial provoque une élimination trop rapide du médicament qui n'a pas, dans ces conditions-là, le temps d'agir.

Une troisième hypothèse enfin suppose une action

un peu plus chimique et un peu moins hypothétique de l'organisme. C'est cette hypothèse que nous examinerons en détail, car elle a des faits expérimentaux comme arguments.

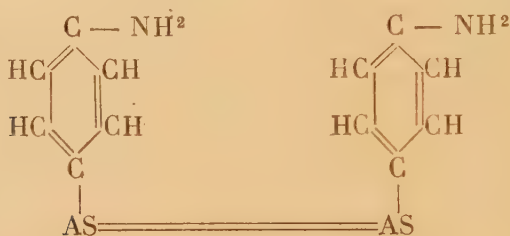
Levaditi et Sazerac, puis les mêmes auteurs avec la collaboration de Yamanouchi, de Nicolau, Mlles Salgue et Schoen, ont trouvé que les agents antisyphilitiques, arsenic et surtout bismuth, contractaient dans l'organisme une combinaison protidique et agissaient sous cette forme, englobés dans une grosse molécule colloïdale. Ces combinaisons albumino-arsenicales et albumino-bismuthiques auraient, pour ces auteurs, comme principal lieu de formation, le foie.

Rappelons également à ce propos les vieilles expériences d'Ehrlich sur le mode d'action de l'atoxyl et d'une façon générale des arsenicaux pentavalents. Comme Ehrlich l'avait démontré, la formule de l'atoxyl est la suivante :



Or, Ehrlich avait également constaté que l'atoxyl était complètement inactif *in vitro*, malgré sa remarquable efficacité *in vivo*. Il déduisit que l'action de l'atoxyl était indirecte et qu'il devait subir dans l'or-

ganisme une transformation avant d'agir sur les parasites. Supposant aux tissus de l'organisme une activité réductrice, il déduisit que c'est la forme réduite de l'atoxyl qui est directement active. Voilà en effet ce que donne la réduction de l'atoxyl et sa conjugaison avec une molécule similaire :



C'est le paradiamino-arseno-benzène, le premier corps découvert dans la série des arsenicaux trivalents si remarquablement actifs. Par des substitutions successives, Ehrlich aboutit enfin au 606.

Supposons que le rôle du système réticulo-endothélial intervient dans ces réactions chimiques : adsorption du corps actif par une grosse molécule, réduction, etc., processus qu'on peut qualifier d'activation.

Dans le même ordre d'idées on peut noter que la quinine est considérablement activée *in vitro* par l'addition de substances albuminoïdes.

D'après ces faits, sans pouvoir résoudre la question d'une façon complète, on peut conclure que l'organisme peut *activer* les agents chimiothérapiques. Cette activation rapproche beaucoup le mécanisme d'action de la chimiothérapie de celui de l'immunité. On suppose actuellement (G. Wells) que les anticorps seraient

singulièrement renforcés dans leur effet sur les agents pathogènes par une grosse molécule se rapprochant des globulines. Cette grosse molécule correspondrait à ce que Erlich appelle en immunologie le *complément* et en chimiothérapie la *fonction haptophore*.

« La chimiothérapie empiète souvent sur le terrain de l'immunité » dit Maurice Renaud. La chimiothérapie agit — dit Kritschewski — « par l'action conjuguée de la combinaison chimique et de la défense de l'organisme ». Seiffert déclare enfin que la chimiothérapie procède par la « mobilisation des forces de l'organisme ». Sans vouloir préciser bien davantage que ces phrases assez vagues, nous pourrions cependant émettre l'hypothèse que *l'agent chimiothérapique se trouve en quelque sorte assimilé par l'organisme et « considéré » par lui comme un anticorps exogène*. Cette assimilation entraîne sa combinaison avec les molécules protidiques qui lui servent de véhicule et qui, en même temps, renforcent singulièrement son activité. Le mécanisme d'action de la chimiothérapie serait donc identique à celui des anticorps immunitaires.

* * *

Cette considération nous amènerait à envisager le mode d'action des anticorps spécifiques. Nous ne nous y engageons pas, il demanderait à lui seul un travail spécial. Nous soulignons seulement que l'étude du mode d'action des agents chimiothérapiques qui sont en quelque sorte, des *anticorps artificiels*, pour-

rait peut-être éclairer celui des anticorps naturels.

Certains faits tendent à prouver que cette action serait de nature diastasique. Comme nous l'avons déjà dit, Levaditi et ses collaborateurs comparent l'action du bismuth uni avec une molécule protidique à celle des diastases protéolytiques. Le rôle du pH du milieu qu'a démontré Hilgermann prouve encore en faveur d'une réaction diastasique.

Dire que la chimiothérapie agit à la manière des diastases est encore repousser le problème, puisque nous sommes loin d'être fixés sur la façon dont agissent ces derniers corps. Aussi, n'insisterons-nous pas et nous nous contentons de souligner ces analogies.

CHAPITRE V

Considérations pratiques.

Quelles sont les conséquences des faits exposés ci-dessus au point de vue de la pratique thérapeutique ? Nul doute que si l'on connaissait tout ce qui concerne la théorie de la chimiothérapie, on comprendrait nombre de phénomènes encore mystérieux : résistance de certains parasites ou à la faveur de certaines conditions, intolérance vis-à-vis de certains médicaments, les doses optima et les conditions les plus favorables au traitement, etc. Malheureusement, nous n'avons pu relater que des hypothèses ou des faits sans lien entre eux. Nous nous permettons cependant de donner quelques réflexions d'ordre plus pratique.

* * *

Nous avons vu que l'opposition entre chimiothérapie et immunothérapie est beaucoup moins formelle qu'on n'a pu le supposer. Les agents pathogènes des maladies infectieuses sont combattus par des ions chimiquement déterminés, spécifiques pour chaque espèce microbienne dont l'action se trouve renforcée

en présence de certaines substances de structure colloïdale qui, elles, ne sont pas spécifiques. Que le corps chimique spécifique soit fabriqué par l'organisme lui-même ou bien lui vienne de dehors, le mécanisme intime reste toujours le même.

On a prétendu que la chimiothérapie était précisément active contre les parasites qui ne provoquent pas de la part de l'organisme la production d'anticorps. Cette supposition ne nous paraît pas légitime, puisque la syphilis est une des maladies qui sont les plus immunisantes en ce sens qu'on ne la contracte jamais deux fois. Il y aurait évidemment là encore sujet à discussion concernant la nature intime de l'immunité et de l'allergie.

Il est plus juste de dire que les maladies à agent pathogène animal sont plus accessibles aux médications chimiques que celles qui sont dues à des bactéries et ceci pour les raisons que nous avons exposées plus haut. Il est possible aussi que les anticorps des bactéries sont des corps organiques complexes, alors que ceux des parasites animaux semblent être des ions minéraux. Seul l'avenir pourra nous montrer la cause exacte de ce fait.

* * *

Une notion importante au point de vue de sa portée pratique est la *participation active* de l'organisme à la chimiothérapie. Nous ne revenons pas ici sur les modalités de cette participation, sachons seulement

que les accidents que provoquent certains produits chimiothérapiques semblent être dus précisément à cette intervention. Milian les a déjà groupées sous la dénomination de *biotropisme*, conception qui paraît être en accord avec les faits.

Il faut faire intervenir l'activité de l'organisme également dans certaines *résistances* aux médicaments. Celles-ci peuvent évidemment être dues à des particularités du parasite, mais aussi à ce que l'organisme ne réagit pas d'une façon satisfaisante. Nous avons vu que Kritschewski a provoqué une résistance expérimentale par ablation de la rate et mise hors de fonctionnement du système réticulo-endothélial. Ces conditions expérimentalement réalisées peuvent se retrouver dans la pratique sans que l'on puisse s'en apercevoir et surtout sans qu'on en tienne compte.

Les conditions du milieu organique dans lequel se rencontrent microbe et agent thérapeutique sont également à considérer. Jusqu'ici on ne connaît et encore qu'insuffisamment le rôle du pH. Il y a certainement d'autres facteurs qui interviennent : facteurs chimiques, physiques (radiations, charge électrique) et physico-chimiques.

Un facteur de résistance sur lequel a insisté Wright est l'existence des territoires où les substances circulantes n'arrivent que difficilement ou même pas du tout. Aussi, cet auteur insiste-t-il sur l'importance de les atteindre dans ces repaires. Les moyens pratiques qu'il préconise sont l'administration de corps qui diminuent la viscosité et la coagulabilité sanguine

et des substances qui font contracter la rate (adrénaline).

* * *

Un point pratiquement très important est le problème des doses. Ce problème devrait s'inspirer de la connaissance du mécanisme d'action des médicaments, mais jusqu'ici on ne connaît que des préceptes empiriques. Milian qui représente en France les idées orthodoxes d'Ehrlich insiste sur l'administration de doses massives. Les petites doses ne font que réactiver l'infection et peuvent, dans certains cas, être un facteur de résistance.

Les faits d'immunité du tréponème pour le bismuth plaident en faveur de cette manière de voir. Cependant, si l'on admet que le bismuth, comme probablement d'autres agents chimiothérapiques, agit à des doses infinitésimales, à la manière d'une codiastase, on comprend mal l'opportunité des doses massives. Hilgermann préconise même les toutes petites doses : selon cet auteur, au lieu de la dosis sterilisans maxima d'Ehrlich on doit chercher à administrer la dosis destruens minima, celle qui détermine la lyse de quelques microbes produisant des antigènes et provoquant ainsi la fabrication des anticorps.

Nous savons actuellement trop peu de choses encore sur la nature intime des phénomènes chimiothérapiques pour pouvoir en déduire des règles pour la conduite à tenir en pratique. Il n'y a pas lieu d'en désespérer si nous envisageons les progrès considé-

rables qu'accomplit cette science dans un temps très court. Il n'est pas douteux que l'avenir nous réserve encore des découvertes aussi bien dans le domaine théorique que dans le domaine pratique et qu'un nombre de plus en plus grand, de maladies pourront être efficacement combattues par la chimiothérapie.

*
* * *

Une notion nouvelle d'une importance sans doute considérable pour l'avenir de la thérapeutique chimique en général et de la chimiothérapie en particulier a été mise récemment à l'ordre du jour par M. Loeper et ses collaborateurs.

Ces auteurs, en effet, insistent sur le fait que fort souvent, on peut renforcer l'action de divers médicaments, et ce d'une manière considérable, en leur adjoignant d'autres médicaments d'orientation parallèle ou opposée. Ils lui ont donné le nom d'*auxothérapie*.

La chimiothérapie n'a pas encore bénéficié vraiment de travaux suivis dans cet ordre d'idée, la voie reste largement ouverte aux chercheurs : soit en essayant de sensibiliser par ce moyen le parasite à l'action du médicament spécifique, soit en visant le parasite et en tendant à renforcer l'action humorale de la défense organique.

Conclusions.

1° Bien que le terme chimiothérapie devrait désigner l'utilisation des substances chimiques contre toutes les maladies, on réserve généralement cette dénomination à la chimiothérapie des affections parasitaires ou bactériennes. Ainsi comprise, la chimiothérapie représente aujourd'hui une véritable science dont l'objet est la recherche de corps médicamenteux nouveaux, fournis par la synthèse chimique.

2° Actuellement nous ne possédons des agents chimiques actifs que contre les maladies à parasites animaux ; les parasites végétaux semblent plus résistants pour des raisons encore peu précises.

3° Le mode d'action des substances utilisées en chimiothérapie est encore très mal connu ; les mécanismes supposés sont de trois catégories : chimique, physique et biologique. Le mécanisme chimique serait la combinaison pure et simple du médicament avec le parasite, selon le mode précisé par Ehrlich. Le mécanisme physique a été mis en évidence pour les dérivés de l'acridine, corps photosensibilisants.

4° Le mécanisme biologique suppose l'intervention de l'organisme d'une façon active. Il semble en effet que l'organisme agit sur le médicament (réduction des arsenicaux pentavalents, combinaisons protidiques du bismuth et de l'arsenic, etc.), dans le sens d'une *activation*. Cette activation est analogue à celle que confère le complément à l'anticorps ou le substrat colloïdal aux diastases.

5° Ces rapprochements permettent de considérer certains agents chimiothérapiques comme des *anticorps artificiels* qui, injectés dans l'organisme, y subissent une activation par leur combinaison avec un complément protidique.

6° Le siège de ces actions semble être le *système réticulo-endothélial*. L'ablation de la rate ou le blocage de ce système diminuent ou parfois même annulent l'efficacité de la chimiothérapie.

7° L'auxothérapie augmentera peut-être la puissance des armes remarquables dont nous disposons déjà.

Vu : le Doyen,
BERTHÉLEMY.

Vu : le Président de la thèse,
M. LEPER.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Ehrlich et Hata.* — La chimiothérapie expérimentale des spirilloles. Trad. fr. Paris, Maloine, 1911.
- Florence.* — La thérapeutique moderne. Paris, Colin, 1930.
- Fontes.* — Mem. Inst. Osvaldo Cruz, 1927, XX, 218.
- Fourneau.* — Préparation des médicaments organiques. Paris, Baillière, 1919.
- Etat actuel de la chimiothérapie (Bull. Soc. Chim. France, 1925, IV^e série, t. 37, p. 1).
- Fry.* — British J. of exp. Path., 1926, VII, 174.
- Hilgermann.* — Neue Ziele und Wege der Chemotherapie (Münch. Med. Woch., 29 août 1930).
- Hugounenq et Florence.* — Principes de pharmacodynamie. Paris, Masson, 1928.
- Kritschewski.* — Das retikuloendotheliale System und Chemotherapie (Wien. Klin. Woch., 1927, XL, 1504 et Centralbl. f. Bakt., 1927, CIV, 214).
- Lakhovski.* — La stérilisation de l'eau et des liquides par les circuits en métal (C. R. Ac. Sc., 1929, 188, 1069).
- Levaditi.* — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Paris, Masson, 1924.
- La chimiothérapie de la syphilis (Progrès récents réalisés dans la thérapeutique des maladies infectieuses. Paris, Baillière, 1926, p. 327).

- Levaditi, Lépine et Howard.* — Chimiothérapie et moyens défensifs de l'organisme dans la guérison de la syphilis expérimentale (Soc. Biol., Paris, 20 avril 1929).
- Madsen et Morch.* — Acta Tub. Scand., 1926, II, 99.
- Mesnil.* — L'évolution de la chimiothérapie dans les maladies à parasites animaux (Progrès réc. dans théér. mal. inf. Paris, Baillière, 1926, p. 80).
- Milian.* — Les arsénicaux trivalents dans le traitement de la syphilis (Monde Méd., déc. 1932).
- Morgenroth.* — Deutsch. Med. Woch., 1921, n° 44 et 1924, n° 5.
- Moureu.* — Notions fondamentales de chimie organique. Paris, Gauthiers-Villars, 1928.
- Oswald.* — Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung. Berlin, 1924.
- Pouzergues.* — La chimiothérapie de l'arsenic (Le Jeune Méd., 1932, n° 66).
- Renaud.* — Chimiothérapie des affections bactériennes (Revue critique de Path. et Thér., 1930, p. 211 et 339).
- Seiffert.* — Die Grundlagen der Chemotherapie (Klin. Woch., 5 août 1928).
- Tiffeneau.* — Chimiothérapie des maladies infectieuses (in Progrès réc. dans théér. des mal. inf. Paris, Baillière, 1926, p. 8).
- Wells (Gédéon).* — Les aspects chimiques de l'immunité. Trad. fr. Paris, Doin, 1928.
- Wright.* — A discourse on Ehrlich's Chemotherapy. Lancet, 1927, CCXIII, 1327.
-

